



MAILED 06 JAN 2004

WIPO PCT

# BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

## COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 22 OCT. 2003

Pour le Directeur général de l'Institut  
national de la propriété industrielle  
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

DOCUMENT DE PRIORITÉ

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS  
CONFORMÉMENT À LA  
RÈGLE 17.1.a) OU b)

BEST AVAILABLE COPY

INSTITUT  
NATIONAL DE  
LA PROPRIÉTÉ  
INDUSTRIELLE

SIEGE  
26 bis, rue de Saint Petersburg  
75000 PARIS cedex 08  
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04  
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23  
www.inpi.fr



26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08  
Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

# BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354\*03

## REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

page 1/2



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 \* N° / 210502

<b>REMISE DES PIÈCES</b> DATE <b>21 OCT 2002</b> LIEU <b>INPI PARIS B</b> N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI <b>21 OCT. 2002</b>		<b>NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE</b> — À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE  Cabinet SUEUR & L'HELGOUALCH 109, boulevard Haussmann 75008 PARIS	
<b>Vos références pour ce dossier</b> (facultatif) <b>B1363FR</b>			
<b>Confirmation d'un dépôt par télécopie</b>		<input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie	
<b>NATURE DE LA DEMANDE</b>		<b>Cochez l'une des 4 cases suivantes</b>	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
Demande de brevet initiale		N° _____ Date _____	
ou demande de certificat d'utilité initiale		N° _____ Date _____	
Transformation d'une demande de brevet européen		<input type="checkbox"/>	
Demande de brevet initiale		N° _____ Date _____	
<b>TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)</b> Utilisation du ténatoprazole pour le traitement du reflux gastro-oesophagien			
<b>DÉCLARATION DE PRIORITÉ</b> <b>OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE</b> <b>LA DATE DE DÉPÔT D'UNE</b> <b>DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE</b>		Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ Pays ou organisation _____ N° _____ <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
<b>DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)</b>		<input checked="" type="checkbox"/> <b>Personne morale</b> <input type="checkbox"/> <b>Personne physique</b>	
Nom ou dénomination sociale Prénoms Forme juridique N° SIREN Code APE-NAF  Domicile ou siège Rue Code postal et ville Pays Nationalité N° de téléphone (facultatif) Adresse électronique (facultatif)		NEGMA GILD  société en commandite simple 4 4 3 2 6 8 2 4 8 2 4 4 c Avenue de l'Europe - Immeuble Strasbourg 7 8 1 1 7 TOUSSUS LE NOBLE FR FR N° de télécopie (facultatif)	
<input checked="" type="checkbox"/> S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»			

Remplir impérativement la 2<sup>ème</sup> page

REMISE DES PIÈCES DATE <b>01/01/2002</b> LIEU <b>75-INPI PARIS B</b> N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		Réservé à l'INPI <b>0213113</b>		DB 540 IV / 210502	
<b>6 MANDATAIRE (s'il y a lieu)</b> Nom Prénom Cabinet ou Société N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel Adresse Rue Code postal et ville Pays N° de téléphone (facultatif) N° de télécopie (facultatif) Adresse électronique (facultatif)		Cabinet SUEUR & L'HELGOUALCH    109, boulevard Haussmann 75 008 PARIS FR 01 53 30 26 30 01 53 30 26 39 sueur@cabinet-sueur.fr			
<b>7 INVENTEUR (S)</b> Les demandeurs et les inventeurs sont les mêmes personnes		Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques <input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'Inventeur(s)			
<b>8 RAPPORT DE RECHERCHE</b> Établissement immédiat ou établissement différé		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation) <input checked="" type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non			
Paiement échelonné de la redevance (en deux versements)		Uniquement pour les personnes physiques effectuant elles-mêmes leur propre dépôt <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non			
<b>9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES</b>		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Obtenue antérieurement à ce dépôt pour cette invention (joindre une copie de la décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence) : AG			
<b>10 SÉQUENCES DE NUCLEOTIDES ET/OU D'ACIDES AMINÉS</b> Le support électronique de données est joint La déclaration de conformité de la liste de séquences sur support papier avec le support électronique de données est jointe		<input type="checkbox"/> Cochez la case si la description contient une liste de séquences <input type="checkbox"/>			
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes		1			
<b>11 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE</b> (Nom et qualité du signataire) Jean L'HELGOUALCH CPI 92-1163		<b>VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI</b>			



26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08  
Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

**BREVET D'INVENTION**  
**CERTIFICAT D'UTILITÉ**  
Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



**REQUÊTE EN DÉLIVRANCE**

Page suite N° 1.../1...



REMISE DES PIÈCES  
DATE 15 INPI PARIS B  
LIEU 0213113  
N° D'ENREGISTREMENT  
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 829 G W / 010702

Vos références pour ce dossier (facultatif)		B1363FR	
<input checked="" type="checkbox"/> <b>DÉCLARATION DE PRIORITÉ</b> <b>OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE</b> <b>LA DATE DE DÉPÔT D'UNE</b> <b>DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE</b>		Pays ou organisation	
		Date	N°
		Pays ou organisation	
		Date	N°
		Pays ou organisation	
		Date	N°
<input checked="" type="checkbox"/> <b>DEMANDEUR (Cocher l'une des 2 cases)</b>		<input checked="" type="checkbox"/> <b>Personne morale</b> <input type="checkbox"/> <b>Personne physique</b>	
Nom ou dénomination sociale		MITSUBISHI PHARMA CORPORATION	
Prénoms			
Forme juridique			
N° SIREN			
Code APE-NAF			
Domicile ou siège	Rue	2-2-6 Nihonbashi-Honcho, Chuo-Ku	
	Code postal et ville	103-8405 TOKYO	
	Pays	JP	
Nationalité		JP	
N° de téléphone (facultatif)			
N° de télécopie (facultatif)			
Adresse électronique (facultatif)			
<input checked="" type="checkbox"/> <b>DEMANDEUR (Cocher l'une des 2 cases)</b>		<input type="checkbox"/> <b>Personne morale</b> <input type="checkbox"/> <b>Personne physique</b>	
Nom ou dénomination sociale			
Prénoms			
Forme juridique			
N° SIREN			
Code APE-NAF			
Domicile ou siège	Rue		
	Code postal et ville		
	Pays		
Nationalité			
N° de téléphone (facultatif)			
N° de télécopie (facultatif)			
Adresse électronique (facultatif)			
<input checked="" type="checkbox"/> <b>SIGNATURE DU DEMANDEUR</b> <b>OU DU MANDATAIRE</b> (Nom et qualité du signataire)		Jean L'HELGOUALCH CPI 92-1163 	
		<b>VISA DE LA PRÉFECTURE</b> <b>OU DE L'INPI</b> 	

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire.  
Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI

La présente invention concerne le traitement de maladies liées au reflux gastro-oesophagien, aux hémorragies digestives et aux dyspepsies, et plus particulièrement l'utilisation du ténatoprazole dans la fabrication d'un médicament destiné au

5 traitement de maladies liées au reflux gastro-oesophagien, aux hémorragies digestives et aux dyspepsies.

Le ténatoprazole, c'est-à-dire la 5-méthoxy-2-[[[4-méthoxy-3,5-diméthyl-2-pyridyl)méthyl]sulfinyl]imidazo[4,5-b]pyridine, est décrit dans le brevet EP 254.588. Il fait partie des  
10 médicaments considérés comme des inhibiteurs de la pompe à protons, utiles pour le traitement des ulcères gastriques et duodénaux. Parmi les autres inhibiteurs de la pompe à protons, on peut citer l'oméprazole, le rabéprazole, le pantoprazole, le lansoprazole, qui présentent tous une analogie  
15 structurelle, et se rattachent au groupe des pyridinyl-méthylsulfinyl-benzimidazoles. Ces composés sont des sulfoxydes présentant une asymétrie au niveau de l'atome de soufre et sont donc généralement sous forme de mélange racémique de deux énantiomères.

20 Le premier dérivé connu de cette série est l'oméprazole, décrit dans le brevet EP 001.529, qui possède des propriétés inhibitrices de la sécrétion acide gastrique, et est largement utilisé comme anti-ulcéreux en thérapeutique humaine.

~~L'oméprazole a aussi été envisagé dans le traitement des~~  
25 troubles du reflux gastro-oesophagien, mais son action dans une telle indication n'est pas totalement satisfaisante. Ainsi, des études ont montré que sa durée d'action, comme dans le cas des autres inhibiteurs de la pompe à protons, est insuffisante pour traiter efficacement le reflux nocturne.

30 Le reflux gastro-oesophagien est considéré comme lié essentiellement à un désordre de la motilité caractérisé par un relâchement transitoire anormalement fréquent et une perte de tonus du sphincter du bas oesophage. Ces anomalies ont pour effet de permettre un reflux du contenu de l'estomac dans  
35 l'oesophage. En outre, chez les patients souffrant de reflux

gastro-oesophagien, l'élimination de l'acidité du reflux est en moyenne 50% plus lente que chez un sujet normal et la résistance de la paroi oesophagienne à l'agression acide est ~~—~~sensiblement diminuée. Aussi, la sécrétion acide de l'estomac joue un rôle majeur dans l'apparition et la persistance des lésions de la muqueuse oesophagienne des patients souffrant de reflux gastro-oesophagien.

Diverses études ont montré que la sévérité des symptômes chez les patients souffrant de reflux gastro-oesophagien est proportionnelle à la durée d'exposition de la muqueuse oesophagienne à l'acide (Howden CW, Burget DW, Hunt RH "Appropriate acid suppression for optimal healing of duodenal ulcer and gastro-oesophageal reflux disease", Scand. J. Gastroenterol, Suppl (1994) 201:79-82). Ainsi, les sujets non symptomatiques ont une exposition d'environ 1% (pourcentage de temps d'exposition à l'acidité en une journée), tandis que ceux qui sont affectés occasionnellement de reflux gastro-oesophagien ont un taux d'exposition voisin de 2%, les sujets avec symptômes quotidiens un taux de 3% et les patients présentant des lésions endoscopiques un taux variant de 6% à 12% selon la gravité de la lésion. Ces études ont été faites pour des expositions à une acidité de pH inférieur à 4, c'est-à-dire anormalement bas au niveau de l'oesophage où les valeurs normales sont généralement comprises entre 5 et 7.

Ces études ont donc montré que plus l'exposition acide est longue, plus les symptômes et les lésions de la muqueuse oesophagienne sont sévères.

De plus, les études ont montré que la suppression de l'acide résultant d'un traitement médical approprié est corrélée avec le taux de guérison des lésions, les paramètres importants étant la durée de l'inhibition acide et son amplitude. C'est pourquoi on a souvent prescrit aux patients souffrant de reflux gastro-oesophagien, l'administration de médicaments antiacides ou d'antagonistes des récepteurs à l'histamine ou encore d'inhibiteurs de la pompe à protons en

vue d'obtenir un soulagement des symptômes. Cependant, la plupart des médicaments utilisés ne sont pas pleinement satisfaisants car ils ne procurent qu'un soulagement partiel des symptômes, ou ils ont une durée d'action trop courte,

5 impliquant des prises répétées de médicament.

De même, dans le traitement de la dyspepsie, les études ont montré que des inhibiteurs de la pompe à protons pouvaient apporter un certain soulagement, mais peu de traitements sont efficaces.

10 La dyspepsie fonctionnelle est constituée par un ensemble protéiforme de symptômes liés à l'alimentation et associant, à des degrés divers, des douleurs ou une gêne au niveau de la partie haute de l'abdomen, une sensation de satiété précoce ou de digestion lente, des nausées, des vomissements, etc. La  
15 physiopathologie de la dyspepsie fonctionnelle est encore aujourd'hui mal connue.

Il a été montré que chez certains patients, surtout ceux souffrant de dyspepsie fonctionnelle pseudo-ulcéreuse ou mimant les symptômes d'un reflux gastro-oesophagien, un soulagement peut être obtenu par l'administration d'un médicament  
20 de la classe thérapeutique des inhibiteurs de la pompe à protons, tels que l'oméprazole et le lansoprazole. Le bénéfice thérapeutique, dans ces études, est surtout observé chez les  
sujets présentant une exposition acide-oesophagienne augmen-  
25 tée. Cependant, la demi-vie d'élimination relativement courte des inhibiteurs de la pompe à protons constitue un inconvénient pour la suppression de l'acidité gastrique, et ne permet donc pas de les prescrire efficacement dans le traitement de la dyspepsie fonctionnelle.

30 Il subsiste donc aujourd'hui un besoin d'un médicament susceptible de traiter et soulager efficacement les patients souffrant de reflux gastro-oesophagien et de dyspepsies.

Les études et expérimentations effectuées par la demande-  
deresse ont montré de manière inattendue que le ténatoprazole  
35 pouvait être utilisé efficacement dans le traitement des

maladies liées au reflux gastro-oesophagien et aux dyspepsies, alors que l'oméprazole et les autres inhibiteurs de la pompe à protons de structure analogue ne procurent pas une efficacité de traitement satisfaisante dans ces indications.

5 La présente invention a donc pour objet l'utilisation du ténatoprazole dans le traitement des symptômes atypiques et oesophagiens du reflux gastro-oesophagien, des hémorragies digestives et des dyspepsies, ainsi que l'utilisation du ténatoprazole dans la fabrication d'un médicament destiné au  
10 traitement des symptômes atypiques et oesophagiens du reflux gastro-oesophagien, des hémorragies digestives et des dyspepsies.

Comme l'oméprazole et les autres sulfoxydes à structure analogue, le ténatoprazole comporte une structure asymétrique et peut donc se présenter sous la forme du mélange racémique  
15 ou de ses énantiomères.

Contrairement à tous les autres inhibiteurs de la pompe à protons tels que, par exemple, l'oméprazole ou l'esoméprazole, et de manière inattendue, le ténatoprazole possède une durée  
20 d'action nettement prolongée, résultant d'une demi-vie environ 7 fois supérieure. Ainsi, les données médicales recueillies montrent que le ténatoprazole apporte un niveau de soulagement des symptômes et de cicatrisation des lésions supérieur à celui des autres médicaments appartenant à la même classe  
25 thérapeutique des inhibiteurs de la pompe à protons, ce qui permet alors son utilisation efficace dans le traitement des symptômes atypiques et oesophagiens du reflux gastro-oesophagien, des hémorragies digestives et des dyspepsies.

La présente invention permet d'utiliser le ténatoprazole  
30 pour apporter un niveau supérieur de soulagement des symptômes atypiques du reflux gastro-oesophagien, et plus particulièrement des symptômes atypiques nocturnes qui sont encore aujourd'hui souvent réfractaires aux traitements par les inhibiteurs de la pompe à protons usuels, tels que l'oméprazole.  
35 De même, la présente invention apporte un avantage sensible



dans le traitement, à la demande, de symptômes atypiques du reflux gastro-oesophagien où le volume de la prise médicamenteuse est conditionné à la durée de l'effet thérapeutique.

Un autre avantage de la présente invention est que le ténatoprazole peut aussi agir efficacement sur la maladie de l'oesophage de Barrett, ou endobrachyoesophage, qui est définie par la présence d'une muqueuse de type intestinal (cylindrique) au niveau du bas oesophage ou de la jonction gastro-oesophagienne. Cette affection est une complication de l'oesophagite peptique, qui peut résulter du reflux gastro-oesophagien, et elle peut dégénérer dans certains cas en adénocarcinome.

Les malades souffrant de l'oesophage de Barrett ont en général un reflux gastro-oesophagien plus important que la moyenne, et l'importance de l'acidité du reflux peut avoir des effets néfastes sur la différenciation et la prolifération cellulaire, pouvant favoriser le développement d'une dysplasie. Il est donc important de pouvoir réduire la sécrétion acide chez les patients présentant des symptômes liés au reflux gastro-oesophagien avec des lésions histologiques en rapport avec un oesophage de Barrett.

Le traitement doit procurer une suppression maximale de l'acidité du reflux gastro-oesophagien, dans le cas de l'oesophage de Barrett, et l'administration de ténatoprazole permet précisément d'y parvenir, et plus particulièrement de prévenir les poussées acides nocturnes, ce que les médicaments actuellement disponibles ne permettent pas d'obtenir, même les inhibiteurs de la pompe à protons classiques.

Comme indiqué ci-dessus, le ténatoprazole se distingue des autres inhibiteurs de la pompe à protons par une demi-vie d'élimination étonnamment plus longue, et aussi par une exposition tissulaire importante, comme l'ont démontré les expérimentations effectuées par la demanderesse.

L'étude de phase I chez des individus de type caucasien (n=6 par groupe) a permis de montrer l'influence de différen-

tes doses de ténatoprazole sur les paramètres pharmacocinétiques, dans le cas d'une administration par voie orale en une dose unique, et pendant une période de 7 jours.

Les doses testées sont de 10, 20, 40 et 80 mg de ténatoprazole.

Les résultats obtenus sont regroupés au Tableau 1 ci-après.

Tableau 1

	Dose unique				Dose répétée (7 jours)			
	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg
C <sub>max</sub> (µg/ml)	0,9	2,4	5,3	8,3	1,6	3	5,5	11,8
T <sub>max</sub> (h)	4	4	3	3	3	2	3	2
T <sub>1/2</sub> (h)	5	6	6	7	5	8	9	9,2
AUC 0-t	8	24	43	97	13	36	75	218

10 Dans ce tableau, les abréviations utilisées ont les significations suivantes :

C<sub>max</sub> concentration maximale

T<sub>max</sub> temps pour obtenir la concentration maximale

T<sub>1/2</sub> temps de demi-vie d'élimination

15 AUC<sub>0-t</sub> aire sous la courbe, entre le temps 0 et la dernière concentration mesurable.

Les résultats exposés au Tableau 1 ci-dessus montrent que les moyennes de temps de demi-vie d'élimination sont comprises entre 5 et 6 heures après administration d'une dose unique, et 20 entre 5 et 9,5 heures après 7 jours d'administration, selon la dose. Le ténatoprazole présente aussi de fortes valeurs d'AUC (aire sous la courbe) mettant en évidence un faible taux de métabolisme et/ou une forte biodisponibilité par voie orale. De plus, quelles que soient les conditions d'administration, 25 unique ou répétée, les valeurs de C<sub>max</sub>, AUC<sub>0-t</sub> et AUC<sub>0-12h</sub> augmentent de manière linéaire. La valeur de AUC<sub>0-12h</sub> est calculée par extrapolation.

Une comparaison des valeurs d'AUC entre deux inhibiteurs de la pompe à protons, le lansoprazole et l'oméprazole, a déjà

été faite par Tolman et al. (J. Clin. Gastroenterol., 24(2), 65-70, 1997) mais elle ne permet pas de juger de la supériorité d'un produit par rapport à un autre. En effet, différents critères entrent en jeu, à savoir le temps de

5 régénération de la pompe, et le temps passé au-dessus de la concentration minimale nécessaire pour inhiber les pompes à protons. En ce qui concerne le temps de régénération des pompes, on observe que les pompes ont généralement une durée de demi-vie de l'ordre de 30 à 48 heures, et elles sont donc  
10 renouvelées totalement toutes les 72 à 96 heures.

Grâce aux propriétés pharmacocinétiques exposées ci-dessus, le ténatoprazole permet de s'opposer au phénomène de régénération des pompes à protons en maintenant une concentration inhibitrice sur une période de temps suffisamment  
15 longue pour répondre aux deux critères précités.

Ainsi, l'exposition prolongée liée à la longue demi-vie d'élimination du ténatoprazole, mise en évidence par la valeur d'AUC, lui confère une plus longue présence au niveau des sites d'action et procure donc un effet pharmacodynamique prolongé dans le temps. Les expérimentations montrent ainsi  
20 que le ténatoprazole possède un rapport demi-vie plasmatique / temps de régénération des pompes notablement plus élevé que celui des autres inhibiteurs de la pompe à protons, ce qui permet de l'utiliser dans des pathologies où les médicaments  
25 actuels sont peu efficaces, en particulier dans le traitement des symptômes atypiques et oesophagiens du reflux gastro-oesophagien, des dyspepsies et de l'oesophage de Barrett.

Plus particulièrement, suivant la présente invention, le ténatoprazole peut être utilisés pour le traitement de  
30 symptômes atypiques du reflux gastro-oesophagien tels que l'asthme et les accès dyspnéiques de type asthmatiforme, la pharyngite, la dysphonie, le pseudo-angor, la toux paroxysmique et la toux nocturne. Il est aussi particulièrement efficace dans le traitement de la dyspepsie pseudo-ulcéreuse.

Comme indiqué plus haut, il peut également être utilisé avec succès dans le traitement de l'oesophage de Barrett.

Le ténatoprazole, dans le traitement des symptômes atypiques et oesophagiens du reflux gastro-oesophagien, ~~des~~  
 5 hémorragies digestives, notamment d'origine ulcéreuse, et des dyspepsies, peut être administré sous les formes usuelles adaptées au mode d'administration choisi, par exemple par voie orale ou parentérale, de préférence par voie orale ou intraveineuse. On peut utiliser par exemple des formulations  
 10 de comprimés ou de gélules contenant le ténatoprazole comme principe actif, ou encore des solutés buvables ou des émulsions ou solutions pour administration parentérale contenant un sel de ténatoprazole avec un support pharmaceutiquement acceptable usuel. Le sel de ténatoprazole peut  
 15 être choisi parmi les sels de sodium, de potassium, de magnésium ou de calcium.

A titre d'exemple, une formulation appropriée de comprimés contenant 20 mg de ténatoprazole associé à des supports et excipients pharmaceutiquement acceptables, est indiquée ci-dessous :

	Ténatoprazole	20,0 mg
	lactose	32,0 mg
	hydroxyde d'aluminium	17,5 mg
	hydroxypropylcellulose	12,1 mg
25	talc	4,5 mg
	dioxyde de titane	3,2 mg
	stéarate de magnésium	1,0 mg
	excipients usuels	q.s.p. 160 mg

La posologie est déterminée par le praticien en fonction  
 30 de l'état du patient et de la gravité de l'affection. Elle est généralement comprise entre 10 et 120 mg, de préférence entre 20 et 40 mg, de ténatoprazole par jour, correspondant par exemple à une prise de 1 à 2 comprimés contenant chacun 20 ou 40 mg de principe actif par jour pendant une période de temps  
 35 qui peut être comprise entre 4 et 12 semaines, dans le cas

d'un traitement d'attaque ou d'entretien. Dans le cas d'une forme pédiatrique adaptée à des enfants en bas âge, par exemple sous forme de soluté buvable, la dose unitaire peut être plus faible, par exemple 2 ou 5 mg. Dans le cas

5 d'affections sévères, il peut être efficace d'administrer le médicament dans un premier temps par voie intraveineuse, puis par voie orale. L'invention présente en outre l'avantage de permettre un traitement séquentiel efficace par simple administration d'un seul comprimé dosé à 20 ou 40 mg par  
10 semaine.

Des exemples cliniques sont donnés ci-après, montrant les effets du traitement sur des patients souffrant de reflux gastro-oesophagien ou de dyspepsie, traités par administration de ténatoprazole par voie orale.

Tableau 2

Traitement de patients avec symptômes de reflux gastro-oesophagien

Age/Sexe	Symptôme prédominant	Durée de traitement	Evolution du symptôme	Tolérance
47/F	b.n.	8 semaines	++	+++
38/M	b.	8 semaines	+++	+++
35/F	b.n.	4 semaines	++	+++
34/M	b.	8 semaines	+++	+++
45/M	b.n.	8 semaines	+++	+++
30/M	b.n.	8 semaines	+++	++
49/F	r.	8 semaines	++	+++
42/M	b.	8 semaines	++	+++
38/F	b.n.	8 semaines	+++	+++
25/F	b.	12 semaines	+++	+++
28/M	b.n.	4 semaines	+++	+++
39/F	b.n.	4 semaines	+	+++
41/M	b.	8 semaines	+++	+++
36/F	r.	8 semaines	+++	++

b. : brûlures

b.n.: brûlures nocturnes

r. régurgitations

Les symboles + à +++ identifient une évolution du symptôme et une tolérance de valeur moyenne à très favorable.

Le traitement consiste en une administration quotidienne ~~d'un~~ comprimé dosé à 20 mg de ténatoprazole. Le tableau montre  
5 que le traitement est parfaitement toléré dans 12 cas sur 14 et bien toléré dans les deux autres, tandis que l'évolution constatée des symptômes a été généralement très favorable.

**Tableau 3**

Traitement de patients avec symptômes atypiques  
de reflux gastro-oesophagien

10

Age/Sexe	Symptôme prédominant	liaison avec gerd	Durée de traitement	Evolution du symptôme	Tolérance
44/M	pharyngite	+	4 semaines	++	+++
36/M	dysphonie	++	5 semaines	+++	+++
34/F	dysphonie	++	4 semaines	++	+++
45/M	pseudo angor	++	8 semaines	+++	+++
29/F	toux nocturne	+++	7 semaines	+++	+++
27/M	carie dentaire	+	12 semaines	0	++
33/M	asthme	++	12 semaines	++	+++
34/F	pharyngite	++	8 semaines	++	+++
36/F	toux nocturne	++	8 semaines	+++	++
26/M	asthme	++	12 semaines	+++	+++
49/M	pseudo angor	++	12 semaines	+++	+++
31/F	pharyngite	+	8 semaines	+	+++

gerd : troubles du reflux gastro-oesophagien.

Les résultats du tableau ci-dessus montrent que l'évo-  
lution des symptômes est particulièrement favorable dans les  
15 cas où le lien avec le reflux gastroœsophagien est plus net.

**Tableau 4**

Traitement de patients avec symptômes de  
dyspepsie fonctionnelle

Age/Sexe	Symptôme prédominant	Durée de traitement	Evolution du symptôme	Tolérance
47/F	n.	4 semaines	++	+++
38/M	p.g.	8 semaines	+++	+++

35/F	b.	8 semaines	+++	+++
34/F	s.p.	8 semaines	+++	+++
45/M	d.e.	6 semaines	+++	++
30/F	b.n.	8 semaines	+++	+++
49/F	n.	8 semaines	++	+++
42/M	s.p.	6 semaines	++	+++
38/F	d.e.	8 semaines	+++	++
25/F	g.e.	12 semaines	++	+++
28/M	s.b.	4 semaines	+	+++
39/F	d.e.	4 semaines	++	++
41/M	b.	6 semaines	+++	+++
36/F	g.e.	8 semaines	+++	++
44/F	n.	10 semaines	+++	+++

b. : brûlures

b.n.: brûlures nocturnes

n. : nausées

5 p.g.: sensations de plénitude gastrique

s.p.: satiété précoce

d.e.: douleur épigastrique

g.e.: gêne épigastrique

s.b.: sensation de ballonnement

10 Ces résultats confirment l'efficacité du ténatoprazole, administré conformément à l'invention, dans le traitement de la dyspepsie.

## REVENDICATIONS

1. Utilisation du ténatoprazole dans la fabrication d'un médicament pour le traitement des symptômes atypiques et oesophagiens du reflux gastro-oesophagien, des hémorragies digestives et des dyspepsies.

2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que le ténatoprazole est administré par voie orale.

3. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que le ténatoprazole est administré par voie parentérale.

4. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le ténatoprazole est administré à raison de 10 à 120 mg par jour.

5. Utilisation selon la revendication 4, caractérisée en ce que le ténatoprazole est présenté en dose unitaire contenant 20 à 40 mg de principe actif, associé à un ou plusieurs excipients et supports pharmaceutiquement acceptables.

6. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que le médicament est destiné au traitement de l'oesophage de Barrett.

7. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que le médicament est destiné au traitement du reflux nocturne.

8. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que le médicament est destiné au traitement de la dyspepsie pseudo-ulcéreuse.

9. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que le médicament est destiné au traitement de l'asthme et des accès dyspnéiques de type asthmatiforme, la pharyngite, la dysphonie, le pseudo-angor, la toux paroxystique et la toux nocturne.

10. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le ténatoprazole est



## REVENDICATIONS

1. Utilisation du ténatoprazole dans la fabrication d'un médicament pour le traitement des symptômes atypiques et oesophagiens du reflux gastro-oesophagien, des hémorragies digestives et des dyspepsies.

5        2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que le ténatoprazole est administré par voie orale.

3. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que le ténatoprazole est administré par voie parentérale.

10       4. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le ténatoprazole est présenté en dose unitaire contenant 20 à 40 mg de principe actif, associé à un ou plusieurs excipients et supports pharmaceutiquement acceptables.

15       5. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que le médicament est destiné au traitement de l'oesophage de Barrett.

20       6. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que le médicament est destiné au traitement du reflux nocturne.

7. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que le médicament est destiné au traitement de la dyspepsie pseudo-ulcéreuse.

25       8. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que le médicament est destiné au traitement de l'asthme et des accès dyspnéiques de type asthmatiforme, la pharyngite, la dysphonie, le pseudo-angor, la toux paroxystique et la toux nocturne.

30       9. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le ténatoprazole est sous forme de sel de sodium, de potassium, de magnésium ou de calcium.

sous forme de sel de sodium, de potassium, de magnésium ou de calcium.



DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg

75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11235\*02

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1. / 2.  
(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 260699

Vos références pour ce dossier		B1363FR	
(facultatif)			
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		0213M3	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)			
Utilisation du ténatoprazole pour le traitement du reflux gastro-oesophagien.			
LE(S) DEMANDEUR(S) :			
NEGMA GILD Avenue de l'Europe - Immeuble Strasbourg 78117 TOUSSUS LE NOBLE France		MITSUBISHI PHARMA CORPORATION 2-2-6 Nihonbashi-Honcho, Chuo-Ku 103-8405 TOKYO Japon	
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		SCHUTZE	
Prénoms		François	
Adresse	Rue	4, rue Charles Baudelaire	
	Code postal et ville	78860	ST NOM LA BRETECHE
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		CHARBIT	
Prénoms		Suzy	
Adresse	Rue	10, rue Floris Osmond	
	Code postal et ville	94000	CRETEIL
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		FICHEUX	
Prénoms		Hervé	
Adresse	Rue	26bis, boulevard de Strasbourg	
	Code postal et ville	94130	NOGENT SUR MARNE
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Jean L'HELGOUALCH CPI 92-1163 21/10/2002			

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire.  
Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

**DÉPARTEMENT DES BREVETS**26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

**BREVET D'INVENTION****CERTIFICAT D'UTILITÉ**

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11 235'02

**DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S)** Page N° 2. / 2..

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 260099

**Vos références pour ce dossier**  
(facultatif)

B1363FR

**N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL**

0213113

**TITRE DE L'INVENTION** (200 caractères ou espaces maximum)

Utilisation du ténatoprazole pour le traitement du reflux gastro-oesophagien.

**LE(S) DEMANDEUR(S) :**NEGMA GILD  
Avenue de l'Europe - Immeuble Strasbourg  
78117 TOUSSUS LE NOBLE  
FranceMITSUBISHI PHARMA CORPORATION  
2-2-6 Nihonbashi-Honcho, Chuo-Ku  
103-8405 TOKYO  
Japon**DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :** (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).**Nom**

HOMERIN

**Prénoms**

Michel

**Adresse****Rue**

9, villa des Roseaies

**Code postal et ville**

91080

COURCOURONNES

**Société d'appartenance** (facultatif)**Nom**

TACCOEN

**Prénoms**

Alain

**Adresse****Rue**

9, avenue de Villiers

**Code postal et ville**

78150

LE CHESNAY

**Société d'appartenance** (facultatif)**Nom**

INABA

**Prénoms**

Yoshio

**Adresse****Rue**

2-2-6 Nihonbashi-Honcho, Chuo-Ku

**Code postal et ville**

103-8405 TOKYO - Japon

**Société d'appartenance** (facultatif)**DATE ET SIGNATURE(S)****DU (DES) DEMANDEUR(S)****OU DU MANDATAIRE**

(Nom et qualité du signataire)

Jean L'HELGOUALCH

CPI 92-1163

21/10/2002

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire.  
Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**